

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van
5 november 2007

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-2811053

Datum
20 december 2007

Ons kenmerk
PAK/27089072

Behandeld door
W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer
(020) 797 87 50

Onderwerp
CFH-rapport 07/38: maraviroc (Celsentri®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 5 november 2007 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over maraviroc (Celsentri®). De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) heeft deze beoordeling afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 07/38 dat als bijlage is toegevoegd.

Maraviroc (Celsentri®) filmomhulde tabletten 150 mg en 300 mg zijn in combinatie met andere antiretrovirale middelen bestemd voor de behandeling van eerder behandelde patiënten die aantoonbaar geïnfecteerd zijn met alleen CCR5-troop Hiv-1. Naar het oordeel van de CFH heeft maraviroc bij deze groep patiënten een therapeutische meerwaarde.

Maraviroc is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel. In de eerste vijf jaar na opname zal het gebruik van maraviroc geleidelijk toenemen en resulteren in meerkosten.

Eén van uw ambtsvoorgangers heeft op 30 maart 2000 aangegeven dat alle antiretrovirale middelen in principe in aanmerking komen voor opname op bijlage 1B.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 07/38

maraviroc (Celsentri®)

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 17 december 2007

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

27081943

Afdeling

Pakket

Auteur

mw. M.L.H.A. van Oppenraay

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 86 80

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

pag.

| | | |
|---|--------|------------------------------------|
| 1 | 1. | Inleiding |
| 1 | 2. | Nieuwe chemische verbinding |
| 1 | 2.a. | maraviroc (Celsentri®) |
| 1 | 2.a.1. | Voorstel fabrikant |
| 1 | 2.a.2. | Beoordeling opname in het GVS |
| 1 | 2.a.3. | Therapeutische waardebeplating |
| 2 | 2.a.4. | Conclusie therapeutische waarde |
| 2 | 2.a.5. | Kostenconsequentieraming |
| 2 | 2.a.6. | Conclusie kostenconsequentieraming |
| 2 | 2.a.7. | Literatuur |
| 3 | 3. | Conclusie |

1. Inleiding

In de uitvoeringstoets van 5 november 2007 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het college voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Celsentri®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. maraviroc (Celsentri®)

Samenstelling

Tablet, omhuld, bevat 150 of 300 mg maraviroc. Bevat tevens sojalecithine.

Geregistreerde indicatie

In combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen bij eerder behandelde patiënten die aantoonbaar geïnfecteerd zijn met alleen CCR5-troop hiv-1.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt voor om maraviroc te plaatsen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekeringen, omdat in klinisch onderzoek is aangetoond dat maraviroc een meerwaarde heeft ten opzichte van placebo.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft op 30 maart 2000 aangegeven dat anti-retrovirale geneesmiddelen (HIV-remmers), met name vanwege verschillen in bijwerkingen en resistentiepatronen, niet altijd onderling vervangbaar zijn. Deze middelen komen daarom in principe alle in aanmerking voor opname op bijlage 1B. Voor een beslissing daarover is een oordeel over de therapeutische waarde gewenst. Voor details wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage hierbij is gevoegd.

2.a.3. Therapeutische waardebeoordeling

Maraviroc toegevoegd aan een falende optimaal ingestelde antiretrovirale behandeling is bij patiënten met het CCR5-troop hiv-1 werkzaam in het verlagen van de 'virale load' en in het verhogen van het aantal CD4+ cellen. Wisseling van tropisme of selectie van CXCR4 hiv-1 tijdens gebruik van maraviroc, kan de therapie doen falen. Voor de behandeling dient CCR5-tropisme te zijn aangetoond ('Monogram Trofile bepaling' of een andere voldoende gevalideerde en gevoelige detectiemethode bij een vers afgenomen bloedmonster). Maraviroc werd in de klinische onderzoeken tot nu toe in het algemeen goed verdragen. Er zijn echter nog vragen over het risico van enkele bijwerkingen bij langdurig gebruik. Hieraan zal tijdens de post-marketing fase extra aandacht worden besteed.

Met maraviroc is beperkte ervaring opgedaan.

Gebruik van maraviroc is beperkt tot volwassenen. Het heeft weinig contra-indicaties, wel is vanwege de beschikbaarheid van beperkte onderzoeksgegevens en het mogelijk induceren van afwijkingen van de leverfunctie bij een reeds bestaande leverfunctiestoornis, bijzondere voorzichtigheid geboden bij co-infectie met hepatitis B en C. Nadeel is het risico van interacties via CYP3A4.

2.a.4. Conclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van hiv heeft maraviroc toegevoegd aan een falende optimaal ingestelde antiretrovirale behandeling bij patiënten met alleen CCR5-troop hiv-1 een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo.

2.a.5. Kostenconsequentieraming

De fabrikant verwacht dat er vijf jaar na opname van maraviroc in het geneesmiddelenvergoedingssysteem voor in totaal jaarlijks circa 1150 behandeljaren gebruikt zal worden. De totale kosten voor maraviroc bedragen dan circa 12,4 miljoen euro. Uitgaande van volledige substitutie van enfuvirtide (0,3 miljoen per jaar) bedragen de meerkosten van opname van maraviroc naar verwachting van de fabrikant circa 12,1 miljoen euro. In de eerste vijf jaar na eventuele opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem zal het gebruik van maraviroc geleidelijk toenemen resulterend in meerkosten van 0,9 miljoen euro in jaar 1, 2,7 in jaar 2, 5,3 in jaar 3, 8,6 in jaar 4 en 12,1 miljoen euro, vijf jaar na eventuele opname van maraviroc in het geneesmiddelenvergoedingssysteem

2.a.6. Conclusie kostenconsequentieraming

In de eerste vijf jaar na opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem zal het gebruik van maraviroc geleidelijk toenemen en resulteren in meerkosten.

2.a.7. Literatuur

¹Monitoring of human immunodeficiency virus (HIV) infection in the Netherlands. Stichting HIV monitoring, 2007.

3. Conclusie

Maraviroc is niet onderling vervangbaar met andere antiretrovirale geneesmiddelen. Maraviroc heeft een therapeutische meerwaarde. Opname in het GVS gaat gepaard met meerkosten.

De voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

Farmacotherapeutisch rapport maraviroc (Celsentri®) bij de indicatie HIV

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel maraviroc (Celsentri®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met placebo. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Maraviroc toegevoegd aan een optimaal ingestelde antiretrovirale behandeling is bij patiënten met het CCR5-troop hiv-1 werkzaam in het verlagen van de 'virale load' en het verhogen van het aantal CD4+ cellen. Wisseling van tropisme of selectie van CXCR4 hiv-1 tijdens gebruik van maraviroc, kan de therapie doen falen. Voor de behandeling dient CCR5-tropisme te zijn aangetoond ('Monogram Trofile bepaling' of een andere voldoende gevalideerde en gevoelige detectiemethode bij een vers afgenomen bloedmonster).

Maraviroc werd in de klinische onderzoeken tot nu toe in het algemeen goed verdragen. Er zijn echter nog vragen over het risico van enkele bijwerkingen bij langdurig gebruik. Hieraan zal tijdens de post-marketing fase extra aandacht worden besteed.

Met maraviroc is beperkte ervaring opgedaan.

Gebruik van maraviroc is beperkt tot volwassenen. Het heeft weinig contra-indicaties, wel is bijzondere voorzichtigheid geboden bij co-infectie met hepatitis B en C. Nadeel is het risico van interacties via CYP3A4.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van hiv heeft maraviroc toegevoegd aan een falende optimaal ingestelde antiretrovirale behandeling bij patiënten met alleen CCR5-troop hiv-1 een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo.

2. Inleiding

| | |
|--|---|
| <i>Geneesmiddel</i> | Celsentri® |
| <i>Samenstelling</i> | Tablet, omhuld, bevat 150 of 300 mg maraviroc. Bevat tevens sojalecithine. |
| <i>Geregistreerde indicatie</i> | In combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen bij eerder behandelde patiënten die aantoonbaar geïnfecteerd zijn met alleen CCR5-troop hiv-1. |
| <i>Dosering</i> | Tweemaal per dag 150, 300 of 600 mg, afhankelijk van gelijktijdig toegediende antiretrovirale therapie of andere geneesmiddelen. |
| <i>Werkingsmechanisme</i> | Maraviroc is een CCR5-antagonist en bindt zich selectief aan de chemokine-receptor CCR5 en voorkomt daarmee dat CCR5-troop hiv-1 de cellen binnendringt. Het is <i>in vitro</i> niet actief tegen virussen die CXCR4 als hun coreceptor gebruiken om de cel binnen te dringen (dual-trope of CXCR4-trope virussen). |
| <i>Bijzonderheden</i> | Maraviroc is de eerste van een nieuwe groep antiretrovirale geneesmiddelen met een specifiek werkingsmechanisme (coreceptor antagonist). Maraviroc dient alleen te worden gebruikt na bevestiging van de aanwezigheid van CCR5-troop hiv-1. Bij de klinische onderzoeken werd hiervoor de 'Monogram Trofile bepaling' gebruikt. Maraviroc is geregistreerd onder speciale condities (centrale |

| | |
|--|--|
| | registratieprocedure). Er moeten nog diverse onderzoeksgegevens aan de beoordelingsautoriteiten worden overgelegd. |
|--|--|

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Het humane immunodeficiëntievirus (hiv) veroorzaakt AIDS ('acquired immune deficiency syndrome') en behoort tot de groep van retrovirussen. Deze virussen zijn in staat van het eigen genetisch materiaal kopieën te maken die vervolgens worden geïncorporeerd in het DNA van de menselijke cel.^{2,3} Hierdoor kan hiv jarenlang voor de lichaamsafweer verborgen blijven. Het virus gebruikt de CD4+ T-lymfocyten (CD4 cellen) om zich te vermenigvuldigen, waarbij de lymfocyten uiteindelijk verloren gaan. Dit verlies aan T-lymfocyten kan uiteindelijk resulteren in AIDS, een ziekte die vooral gekenmerkt wordt door een opeenvolging van opportunistische infecties en kwaadaardige tumoren. In de westerse wereld komt met name het hiv-1 type virus voor.

Voor de overdracht van viraal DNA naar de CD4-cel is het noodzakelijk dat het virusdeeltje en de CD4-cel fuseren, dat wil zeggen dat een kanaal gevormd wordt waarlangs het virale DNA kan worden uitgewisseld. Eerst bindt het glycoproteïne gp120 van de virale envelop zich aan een specifieke receptor op de CD4-cel. Door deze binding komt de coreceptor op de CD4-cel beschikbaar voor binding met specifieke onderdelen van het gp120 van het virusdeeltje. Er zijn twee coreceptoren bekend: CCR5 en CXCR4, beide chemokinereceptoren. Als ook de binding van de coreceptor plaatsgevonden heeft, wordt het kanaal gevormd waarlangs viraal DNA kan worden verplaatst naar het cytoplasma van de CD4-cel.^{3,5}

Er zijn hiv-1 stammen die specifiek gebruik maken van één van beide coreceptoren (CCR5-tropisme of CXCR4-tropisme) en er zijn stammen die beide receptoren kunnen gebruiken (dual tropisme). Acute infectie met hiv-1 is bijna altijd met een stam die CCR5-tropisch is, omdat hiv-transmissie met CCR5-tropische hiv-1 veel makkelijker gebeurt dan met CXCR4-tropische hiv-1. Tijdens de chronische fase van de infectie blijft CCR5-tropische hiv-1 de overheersende variant; pas later ontstaan in 40-60% van de patiënten CXCR4-tropische hiv-1. Ontstaan van CXCR4-tropische hiv-1 gaat gepaard met een versnelde progressie van de infectie naar AIDS, omdat een substantieel groter gedeelte van de CD4-cellen CXCR4-coreceptoren dragen en maar een relatief klein gedeelte CCR5-coreceptoren.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Op dit moment zijn voor de behandeling van een hiv-infectie beschikbaar: nucleoside reverse transcriptaseremmers (NRTI's), non-nucleoside reverse transcriptaseremmers (NNRTI's), proteaseremmers en fusieremmers.

In de herziene versie van november 2006 wordt in de Richtlijn antiretrovirale behandeling gesteld dat combinatietherapie met meerdere antiretrovirale middelen nodig is om op langere termijn kans op succes te hebben.⁴ Hierbij is het in verband met de therapietrouw van belang te kiezen voor antiretrovirale geneesmiddelen die één- tot tweemaal daags kunnen worden ingenomen. Volgens de richtlijn genieten bij patiënten die nog niet eerder antiretrovirale therapie hebben gehad triple combinaties met 2 NRTI's (zidovudine en lamivudine/emtricitabine; zidovudine en didanosine; abacavir en lamivudine/emtricitabine; tenofovir en lamivudine/emtricitabine; didanosine en lamivudine/emtricitabine) plus een NNRTI (efavirenz of nevirapine) of een proteaseremmer (fosamprenavir, lopinavir, saquinavir: alle in combinatie met ritonavir; of nelfinavir) de voorkeur. Bij patiënten die al eerder antiretrovirale middelen hebben gekregen wordt de keuze voornamelijk bepaald door de gevoeligheid van het virus. Met genotypering van het virus kunnen de mutaties die de gevoeligheid van het virus voor de verschillende antiretrovirale middelen bepalen, worden vastgesteld. Vervolgens kan dan een zo effectief mogelijke nieuwe combinatie van middelen worden samengesteld. Andere factoren die bij de uiteindelijke keuze van geneesmiddelen meespelen zijn naast het hierboven vermelde toedieningsgemak (waardoor mogelijk betere therapietrouw) bijvoorbeeld bijwerkingen en co-medicatie.^{1,4}

Maraviroc voorkomt dat genetisch materiaal van de (CCR5-troop) hiv-1 in de CD₄-cellen terecht komt. Ook enfuvirtide is een "hiv entry remmer", zij het via een ander mechanisme (niet via de coreceptoren) en niet alleen werkzaam bij CCR5-troop hiv-1. Enfuvirtide is echter alleen geregistreerd voor patiënten geïnfecteerd met hiv-1 die eerder behandeld zijn en waarbij het behandelingschema met tenminste een geneesmiddel uit elk van de anti-retrovirale geneesmiddelenklassen van proteaseremmers, non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers en nucleoside reverse-transcriptaseremmers gefaald heeft of patiënten die intolerant zijn voor eerder gebruikte anti-retrovirale behandelcombinaties. Ook maraviroc heeft een heel specifiek omschreven indicatie. In dit rapport zal maraviroc daarom alleen worden vergeleken met placebo.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 14 november 2007. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: maraviroc. Hierbij is alleen een publicatie van een klinisch onderzoek bij niet eerder behandelde patiënten gevonden (behandelduur 48 weken). Dit valt echter niet onder de huidige geregistreerde indicatie.

Omdat de resultaten van de klinische onderzoeken bij eerder behandelde patiënten met hiv-1 nog niet zijn gepubliceerd, zullen voor dit rapport de gegevens uit de EPAR worden gebruikt.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van maraviroc is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.a. Werkzaamheid

De werkzaamheid wordt beoordeeld aan de hand van de surrogaatparameters *virale load* (plasma hiv RNA-spiegels) en het *CD4 cellen aantal*.

In de richtlijn van het CBO staat vermeld dat er in toenemende mate aanwijzingen zijn dat vooral het CD4 cellen aantal bij aanvang van de behandeling bepalend is voor het succes van de behandeling in vergelijking tot de hoogte van de virale load. De kans op progressie van de hiv-infectie (ontstaan van opportunistische infecties en sterfte) blijkt sterk gerelateerd te zijn aan het CD4 cellen aantal gemeten vóór de behandeling. Een CD4 cellen aantal onder de kritische grens van 200 cellen/mm³ moet worden vermeden. De virale load blijkt alleen van prognostisch belang te zijn bij een hoge load (> 100.000 kopieën/ml).⁴

Er zijn twee fase 3 studies uitgevoerd met een identieke onderzoeksopzet. Het waren gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken, waarbij maraviroc 300 mg eenmaal per dag en 300 mg tweemaal per dag is vergeleken met placebo (MOTIVATE 1 en MOTIVATE 2). De onderzoeken werden uitgevoerd in Noord-Amerika, Europa en Australië. Maraviroc was toegevoegd aan een regimen van optimale antiretrovirale behandeling ('Optimised Background Therapy' (OBT)). De belangrijkste *inclusiecriteria* waren CCR5-tropisme op meetpunt 'baseline', tenminste 6 maanden gebruik van tenminste één (twee indien proteaseremmers) uit drie van de vier antiretrovirale geneesmiddelgroepen of aangetoonde resistentie voor drie van de vier geneesmiddelgroepen, plasma hiv-1 RNA \geq 5000 kopieën/ml bij falende therapie, ongewijzigde optimale antiretrovirale behandeling gedurende ten minste 4 weken voorafgaande aan de screening, en een leeftijd van 17 jaar of ouder. Belangrijkste *exclusiecriteria* waren detectie van CXCR4-tropisme, actieve onbehandelde opportunistische infecties, acute hepatitis, matig tot ernstige ischemische hartziekten, en gebruik van meer dan 6 antiretrovirale geneesmiddelen (uitgezonderd ritonavir) als optimale antiretrovirale behandeling. *Analyse* is gedaan volgens de FAS ('Full Analysis Set').

Tabel 1. uitkomsten *primaire eindpunt* placebogecontroleerde onderzoeken

| Studie, duur | Interventie naast OB ^T * | N | gemiddelde verandering van 'viral load' tov baseline in log ₁₀ kopieën/ml** | p-waarde en/of 97,5% CI van het verschil met placebo |
|----------------------|-------------------------------------|-----|--|--|
| MOTIVATE 1, 24 weken | maraviroc 300 mg/dag | 232 | - 1,80 | [-1,15, -0,43] [-1,29, -0,58] |
| | maraviroc 600 mg/dag [‡] | 235 | - 1,95 | |
| | placebo | 118 | - 1,01 | |
| MOTIVATE 2, 24 weken | maraviroc 300 mg/dag | 182 | - 1,94 | [-1,45, -0,64] [-1,48, -0,67] |
| | maraviroc 600 mg/dag [‡] | 191 | - 1,97 | |
| | placebo | 91 | - 0,90 | |

* OB^T = "optimal background therapy", optimale antiretrovirale behandeling

** baselinewaarden 'virale load' waren voor studie 1027 gemiddeld 4,84-4,86 en voor studie 1028 4,84-4,89

[‡] In de EPAR worden tevens geen 95% betrouwbaarheidsintervallen genoemd.

[‡] 600 mg/dag = 300 mg tweemaal per dag

Tabel 2. uitkomsten *belangrijkste secundaire eindpunt* placebogecontroleerde onderzoeken

| Studie, duur | Interventie naast OB ^T * | N | % patiënten met een reductie 'viral load' van $\geq 1,0 \log_{10}$ kopieën/ml** | p-waarde en/of CI |
|----------------------|-------------------------------------|-----|---|-------------------|
| MOTIVATE 1, 24 weken | maraviroc 300 mg/dag | 232 | 69% | niet vermeld |
| | maraviroc 600 mg/dag [‡] | 235 | 71% | |
| | placebo | 118 | 47% | |
| MOTIVATE 2, 24 weken | maraviroc 300 mg/dag | 182 | 70% | niet vermeld |
| | maraviroc 600 mg/dag [‡] | 191 | 72% | |
| | placebo | 91 | 35% | |

* OB^T = "optimal background therapy", optimale antiretrovirale behandeling

** baselinewaarden 'virale load' waren voor studie 1027 gemiddeld 4,84-4,86 en voor studie 1028 4,84-4,89

[‡] 600 mg/dag = 300 mg tweemaal per dag

In de EPAR worden bij de twee onderzoeken geen gegevens verstrekt over de toename van het aantal CD4 cellen na 24 weken.

Omdat geen verschillen werden gevonden in de baseline karkarakteristieken, het aantal uitvallers en in werkzaamheid, werd een gepoolde analyse uitgevoerd over de gegevens tot en met 48 weken onderzoeksduur. Hiervan worden in de EPAR eveneens de uitkomsten vermeld. Deze staan vermeld in tabel 3 en 4.

Tabel 3. uitkomsten *primaire eindpunt van de gepoolde analyse van de twee* placebogecontroleerde onderzoeken (MOTIVATE I en II)

| Studie, duur | Interventie naast OB ^T * | N | gemiddelde verandering van 'viral load' tov baseline in log ₁₀ kopieën/ml** (primaire eindpunt) | p-waarde en/of 97,5% CI van het verschil met placebo |
|----------------------------|-------------------------------------|-----|--|--|
| Gepoolde analyse, 24 weken | maraviroc 300 mg/dag | 414 | - 1,88 | [-1,15, -0,62] [-1,24, -0,71] |
| | maraviroc 600 mg/dag [‡] | 426 | - 1,96 | |
| | placebo | 209 | - 0,99 | |
| Gepoolde analyse, 48 weken | maraviroc 600 mg/dag [‡] | 426 | - 1,84 | p < 0,0001 [-1,33, -0,78] |
| | placebo | 209 | - 0,78 | |

* OB^T = "optimal background therapy", optimale antiretrovirale behandeling

** baselinewaarden 'virale load' waren gemiddeld 4,84-4,89

[‡] 600 mg/dag = 300 mg tweemaal per dag

Tabel 4. uitkomsten van het *belangrijkste secundaire eindpunt van de gepoolde analyse van de twee* placebogecontroleerde onderzoeken (MOTIVATE I en II)

| Studie, duur | Interventie naast OBT* | N | verandering van het aantal CD4+ cellen ten opzichte van baseline in cellen/microl (mediaan) [§] | p-waarde en/of 95% CI van het verschil met placebo |
|----------------------------|-----------------------------------|-----|--|--|
| Gepoolde analyse, 24 weken | maraviroc 300 mg/dag | 414 | + 109 | niet vermeld [#] |
| | maraviroc 600 mg/dag [‡] | 426 | + 107 | niet vermeld [#] |
| | placebo | 209 | + 57 | |
| Gepoolde analyse, 48 weken | maraviroc 600 mg/dag [‡] | 426 | + 124 | [44, 82] |
| | placebo | 209 | + 61 | |

* OBT = "optimal background therapy", optimale antiretrovirale behandeling

** baselinewaarden 'virale load' waren gemiddeld 4,84-4,89

[§] (mediane) baselinewaarden waren 150-182 cellen/microl voor maraviroc en 163-174 voor placebo

[‡] 600 mg/dag = 300 mg tweemaal per dag

Gedurende 24 weken onderzoek stakten bij maraviroc 30-36% van de patiënten de behandeling *versus* 63-65% bij placebo. Staken door gebrek aan werkzaamheid gebeurde bij 18-24% (maraviroc) en bij 50-52% (placebo) bij gebruik gedurende 48 weken.

De werkzaamheid van maraviroc bleek tijdens de onderzoeken minder goed naarmate bij aanvang van de therapie de 'virale load' hoger was en het aantal CD4-cellen lager.

Bij meer dan de helft van de patiënten, waarbij maraviroc niet werkzaam was, bleek CXCR4-tropisme ontwikkeld te zijn. Na staken van de therapie met maraviroc keerde bij ca. 70% van de patiënten het CCR5-tropisme terug. Het wordt overigens afgeraden dan opnieuw een behandeling met maraviroc te starten. Het merendeel van de patiënten die placebo kreeg en waarbij de therapie faalde, had nog het CCR5-tropisme behouden.

Discussie:

Bij acute infectie met het AIDS-virus blijkt voornamelijk CCR5 tropisme aanwezig te zijn.³ CXCR4-tropisme ontstaat in een latere fase en zorgt voor een versnelling van de progressie naar AIDS. Gebruik van een CCR5-antagonist kan op den duur verandering naar CXCR4-tropisme induceren of toch aanwezig CXCR4-hiv-1 selecteren. In vervolgonderzoeken zal dit aspect nader worden onderzocht. Verder kunnen spontane tropismeveranderingen, die optreden bij de progressie van de infectie, mogelijk interpretatiefouten van uitkomsten in de klinische onderzoeken geven.

Conclusie:

Maraviroc toegevoegd aan een falende optimaal ingestelde antiretrovirale behandeling is bij patiënten met het CCR5-tropisme hiv-1 werkzaam in het verlagen van de 'virale load' en het verhogen van het aantal CD4+ cellen. Wisseling van tropisme of selectie van CXCR4 hiv-1 tijdens gebruik van maraviroc, kan de therapie doen falen. Voor de behandeling dient CCR5-tropisme te zijn aangetoond ('Monogram Trofile bepaling' of een andere voldoende gevalideerde en gevoelige detectiemethode bij een vers afgenomen bloedmonster).

4.b. Effectiviteit

De effectiviteit kan worden beoordeeld aan een afname van het optreden van opportunistische infecties en aan een verlenging van de overlevingstijd.

Van maraviroc zijn nog geen onderzoeksgegevens beschikbaar over de effectiviteit.

4.c. Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn volgens de 1B-tekst: misselijkheid ($\geq 10\%$) en vaak (1-10%) andere maag-darmstoornissen zoals braken, dyspepsie, buikpijn. Spierspasmen, rugpijn. Duizeligheid, paresthesie, smaakstoornissen, slaapstoornissen, asthenie. Huiduitslag, jeuk. Verhoogde ALAT, ASAT, γ -glutamyltransferase.

De EPAR meldt dat een relatief laag percentage patiënten de therapie moest staken vanwege bijwerkingen: 2,9% maraviroc 150 mg/dag, maraviroc 300 mg/dag 2,4% en placebo 2,1% (geen statistisch significant verschil). In het algemeen wordt maraviroc goed verdragen. De EPAR meldt verder dat bij maraviroc meer bovenste luchtweginfecties werden gezien en herpes simplex infecties dan bij placebo. De behandelduur tot nu toe is te kort om te kunnen zien of gebruik van

maraviroc zou kunnen leiden tot de ontwikkeling van maligne cellen. Tijdens de twee fase 3 klinische onderzoeken kregen 8 patiënten, die met maraviroc werden behandeld, ernstige hartproblemen. Bij al deze patiënten waren duidelijke risicofactoren voor cardiovasculaire ziekten aanwezig. Ook kwamen myalgie en verhoogde creatine kinase-waarden vaker voor bij maraviroc en moesten twee patiënten de behandeling staken vanwege rhabdomyolyse en 1 vanwege het optreden van myositis.

Discussie:

Er zal een Maraviroc Safety Registry worden opgezet om een eventueel verhoogd risico van infecties, auto-immuunziekten en niet aan AIDS gerelateerde maligne aandoeningen op te sporen. Ook zullen onderzoeken worden vervolgd om een eventueel extra risico van cardiovasculaire ziekten en de bijwerkingen op de spieren nader te onderzoeken.

Conclusie:

Maraviroc werd in de klinische onderzoeken tot nu toe in het algemeen goed verdragen. Er zijn echter nog vragen over het risico van enkele bijwerkingen bij langdurig gebruik. Hieraan zal tijdens de post-marketing fase extra aandacht worden besteed.

4.d. Ervaring

Maraviroc is nog niet gebruikt buiten de klinische onderzoeken. Tot nu toe zijn in de onderzoeken ruim 1300 patiënten met maraviroc behandeld. De EPAR geeft aan dat de ervaring met maraviroc in de hierboven besproken twee fase 3 onderzoeken 580 patiëntjaren is.

Conclusie:

Met maraviroc is beperkte ervaring opgedaan.

4.e. Toepasbaarheid

Van belang voor de toepasbaarheid van antiretrovirale geneesmiddelen zijn de contra-indicaties, het interactieprofiel, het gebruik bij kinderen en het gebruik bij zwangere vrouwen.

Contra-indicaties

Maraviroc heeft als contra-indicatie overgevoeligheid voor pinda of soja.

Vanwege de beschikbaarheid van beperkte onderzoeksgegevens is voorzichtigheid geboden bij orthostatische hypotensie in de anamnese, ernstige cardiovasculaire aandoeningen, bij ouderen (> 65j.) en leverfunctiestoornissen. Maraviroc kan mogelijk afwijkingen van de leverfunctie induceren bij een reeds bestaande leverfunctiestoornis; hierop dient gecontroleerd te worden. In verband met bovenstaande is bijzondere voorzichtigheid geboden bij co-infectie met hepatitis B en/of C.

Interactieprofiel

Geneesmiddelen die het CYP3A4 remmen of induceren verhogen of verlagen de concentratie van maraviroc in het bloed: een aanpassing van de dosis kan nodig zijn. Combinatie met sint-janskruid of rifampicine+efavirenz wordt niet aanbevolen in verband met suboptimale spiegels van maraviroc en dientengevolge resistentieontwikkeling en verlies van virologisch respons. Combinatie met antihypertensiva kan orthostatische hypotensie induceren.

Gebruik bij kinderen

Er zijn onvoldoende gegevens over de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek bij kinderen.

Gebruik bij zwangere vrouwen

Over het gebruik tijdens de zwangerschap bij de mens zijn geen klinische gegevens beschikbaar. In dierstudies is in hoge dosering embryofetale toxiciteit gezien. Alleen toepassen na zorgvuldige afweging van baten en risico's.

Conclusie:

Gebruik van maraviroc is beperkt tot volwassenen. Het heeft weinig contra-indicaties, wel is bijzondere voorzichtigheid geboden bij co-infectie met hepatitis B en C. Nadeel is het risico van interacties via CYP3A4.

4.f. Gebruiksgemak

Maraviroc wordt tweemaal daags oraal ingenomen. De toedieningsfrequentie van tweemaal per dag kan aanvaardbaar worden genoemd bij de betreffende patiëntencategorie.⁴

Conclusie:

Gebruik van maraviroc is beperkt tot volwassenen. Het heeft weinig contra-indicaties, wel is uiterste voorzichtigheid geboden bij co-infectie met hepatitis B en C. Nadeel is het risico van interacties via CYP3A4.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

De apotheekinkkoopprijs (excl. BTW) van maraviroc is € 840 voor 60 tabletten. Aangezien maraviroc tweemaal per dag wordt ingenomen zijn dit tevens de kosten per maand. Beide sterktes van tabletten kosten hetzelfde.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van maraviroc

6.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant geeft aan dat maraviroc een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo bij patiënten die eerder met een optimale antiretrovirale therapie behandeld zijn en die aantoonbaar geïnfecteerd zijn met CCR5-troop hiv-1.

6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Maraviroc kan werkzaam zijn in het verlagen van de 'virale load', wanneer een optimaal ingestelde antiretrovirale behandeling bij patiënten met alleen het CCR5-troop hiv-1 niet meer voldoet. Ten opzichte van placebo traden statistisch significante verbeteringen op na 48 weken behandeling. Falen van de behandeling kan liggen aan verandering van tropisme of selectie van CXCR4-hiv-1.

7. CFH-advies

7.a. CFH Advies

De keuze van de verschillende preparaten is afhankelijk van diverse aspecten (zie [keuze](#)). Bij de behandeling van een hiv-infectie komt triple therapie, bestaande uit twee nucleoside analoga en een proteaseremmer of een non-nucleoside reverse transcriptaseremmer, als eerste in aanmerking. Afgaand op de 'virale load' en het aantal CD4-cellen worden met dergelijke combinaties de beste resultaten behaald.

Maraviroc kan worden toegepast bij patiënten met alleen CCR5-troop hiv-1 na falen van een optimale antiretrovirale behandeling. Verandering naar CXCR4-tropisme of selectie van CXCR4 hiv-1 tijdens gebruik van maraviroc kan de therapie echter doen falen. De onderzoeksgegevens met betrekking tot langdurig gebruik en veiligheid zijn nog beperkt.

8. Literatuur

¹Loenen AC van, Boer JE de, et al. Farmacotherapeutisch Kompas 2006, College voor zorgverzekeringen, Diemen. www.fk.cvz.nl.

²RIVM. Nationaal Kompas Volksgezondheid. www.rivm.nl.

³Gomez C, Hope TJ. The ins and outs of HIV replication. Cell Microbiol 2005; 7: 621-6

⁴CBO Richtlijn antiretrovirale behandeling. Alphen a/d Rijn: Van Zuiden, herziene versie 2006. www.cbo.nl

⁵Esté JA, Telenti A. HIV entry inhibitors. Lancet 2007; 370: 81-8

27079563 def. versie maraviroc (Celsentri®)

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 17 december 2007.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 13/D/10 van het Farmacotherapeutisch Kompas.